

- 2 Gomes RP, Bressan E, Silva TM, et al. Effects of one minute and ten minutes of walking activity in rats with arthritis induced by complete Freund's adjuvant on pain and edema symptoms [J]. Rev Bras Reumatol, 2014, 54(2):83–89
- 3 张晓铁, 节晓光, 张雅丽, 等. "CHK" 术式对兔膝 OA 中 SOD、MDA 及 NO 水平的影响 [J]. 贵州医药, 2008, 32(8):680–684
- 4 Wang Z, Qiu Y, Lu Ji, et al. Connective tissue growth factor promotes interleukin-1 $\beta$ -mediated synovial inflammation in knee osteoarthritis [J]. Mol Med Rep, 2013, 8(3):877–882
- 5 赵志华, 李晓杰, 胡书海, 等. 不同表面处理方法对纤维桩与牙本质之间粘接强度的影响 [J]. 大连医科大学学报, 2010, 2(2):125–129
- 6 黄蔚霞. 药物对痛风性关节炎模型 IL-1、IL-6 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(6):124
- 7 钱伯初, 史红, 郑晓亮, 等. 尿酸钠结晶诱导痛风性关节炎动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(6):65–67
- 8 国延军, 牟成林. 祛瘀通痹汤对原发性膝骨关节炎白细胞介素-1 $\beta$  亚型及前列腺素 E2 含量的影响 [J]. 河北中医, 2010, 32(2):257–258
- 9 王庆甫, 马玉峰, 殷岳衫, 等. 低频超声促透中药对兔膝关节炎细胞因子的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(2):108–109
- 10 Bruyere SS. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol [J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(6):756–762
- 11 张建红, 刘田福, 武东梅, 等. 生物医学研究中的实验动物福利问题 [J]. 中国实验动物学杂志, 2001, 11(1):62–64
- 12 杨国斌. 生物医学研究中实验动物伦理学问题的思考 [J]. 中国医学伦理学, 2010, 23(3):10–13

(收稿日期: 2014-11-28)

(修回日期: 2014-12-17)

## 子宫内膜增生及早期子宫内膜腺癌行孕激素治疗的临床分析

何翊姣 彭俊 彭尔清 周涛

**摘要 目的** 探讨孕激素治疗早期子宫内膜腺癌 (endometrial carcinoma, EC) 及子宫内膜增生 (endometrial hyperplasia, EH) 的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2009 年 10 月 ~ 2013 年 10 月期间于笔者医院确诊的 96 例早期 EC 和 EH 患者的临床资料, 全部患者均口服孕激素治疗, 观察患者在治疗前后月经周期、经期持续时间及子宫内膜厚度等指标的变化; 同时, 对于有生育要求的 51 例患者, 分析服药后患者妊娠率、生育率、药物不良反应以及疾病复发情况。**结果** 与治疗前相比, 口服孕激素能够明显延长月经周期 ( $29.1 \pm 2.1$  vs  $23.4 \pm 4.9$  d)、缩短经期持续时间 ( $7.2 \pm 2.3$  vs  $15.7 \pm 4.1$  d)、减少子宫内膜厚度 ( $17.2 \pm 1.9$  vs  $23.7 \pm 3.2$  mm) ( $P < 0.05$ ) ; 口服孕激素治疗后 1、2、3 个月患者血浆血红蛋白含量与治疗前相比显著提高 ( $100.4 \pm 16.1$ 、 $115.8 \pm 18.4$ 、 $129.3 \pm 21.2$  vs  $83.2 \pm 14.9$  g/L) ( $P < 0.05$ ) ; 51 例有生育要求的患者治疗后妊娠率为 54.90%, 生育率为 39.22%; 服药后出现肝肾功能异常等毒性不良反应, 复发率为 11.5%。**结论** 治疗早期子宫内膜腺癌或子宫内膜增生, 口服孕激素具有较好的临床疗效、纠正患者贫血状态, 同时能够保持部分患者的生育能力, 但其仍然存在一定的毒性不良反应及复发性, 临床应谨慎使用。

**关键词** 孕激素 子宫内膜腺癌 子宫内膜增生 保守治疗

中图分类号 R571

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.045

**Clinical Analysis of Effect of Progestin on Early Endometrial Carcinoma and Endometrial Hyperplasia.** He Yijiao, Peng Jun, Peng Erqing, et al. First People's Hospital of Liangshan Prefecture in Sichuan Province, Sichuan 615000, China

**Abstract Objective** To explore the clinical effect of progestin on early endometrial carcinoma (EC) and endometrial hyperplasia (EH). **Methods** Respective analysis of 96 patients who were diagnosed with early EC or EH in our hospital from October 2009 to October 2013 were made. The menstrual cycle, menstrual duration and endometrial thickness between untreated and treated with progestin were compared. The ratio of fertility for 51 patients who were desired to have babies were studied, and side effects and the rate of recurrence of all patients who were treated with progestin were analyzed. **Results** After treated with progestin, the menstrual cycle prolonged ( $29.1 \pm 2.1$  vs  $23.4 \pm 4.9$  d), the menstrual duration shortened ( $7.2 \pm 2.3$  vs  $15.7 \pm 4.1$  d) and the endometrial thickness decreased significantly ( $17.2 \pm 1.9$  vs  $23.7 \pm 3.2$  mm) ( $P < 0.05$ ). After treated with progestin, the content of hemoglobin in the first, second and third month increased significantly compared with control ( $100.4 \pm 16.1$ 、 $115.8 \pm 18.4$ 、 $129.3 \pm 21.2$  vs  $83.2 \pm 14.9$  g/L) ( $P < 0.05$ ) ,

After treated with progestin, the ratio of pregnancy was 54.90% and the ratio of fertility was 39.22%. There existed different levels of side effects, such as liver and kidney dysfunction. The ratio of recurrence was 11.5%. **Conclusion** For conservative treatment on early EC and EH with progestin, its clinical effect is obvious, which can improve the anemia state. It gives hopes to some patients who desired to have babies, however, its side effect and recurrence still exist, and it should be used with caution in clinical.

**Key words** Progestin; Endometrial carcinoma; Endometrial hyperplasia; Conservative treatment

子宫内膜腺癌(endometrial carcinoma, EC)是发达国家最常见的妇科肿瘤之一,近年来我国EC发生率呈逐渐升高趋势。EC好发于绝经后妇女,其中仅有不足25%的患者于绝经前发作,不足10%的患者于40岁之前发作<sup>[1~3]</sup>。子宫内膜增生(endometrial hyperplasia, EH)作为EC的一种前期病变,在绝经前妇女中占有更高的比例<sup>[4]</sup>。临床资料显示EH主要通过雌激素长期刺激而导致,如果EH得不到有效地治疗,很有可能演变成EC,尤其是不典型EH<sup>[1, 4, 5]</sup>。早期EC和EH的临床表现主要为不规则阴道出血,并能够影响患者的生育能力<sup>[6]</sup>。

目前治疗EC和EH的方法有子宫切除、双侧输卵管卵巢切除、放射手术治疗和化学抗癌药物治疗等<sup>[7, 8]</sup>。然而这些方法均会影响患者的生育能力,这对于未婚女性及有生育需求的女性来说并不可取。最近,有研究提出孕激素可用于EC和EH的治疗,该药在疗效确切的同时,能够满足部分患者的生育需求。目前采用孕激素保守治疗成功的案例已有报道<sup>[4, 9]</sup>。但总体而言,关于其疗效的研究还比较少,该药治疗效果、治疗后患者妊娠率、安全性及预后复发情况等仍需进一步探讨。因此,本研究选取2009年10月~2013年10月来笔者医院就诊并确诊为早期EC和EH,同时采用孕激素进行保守治疗的96例患者的临床资料,进行回顾性分析,以评价孕激素保守治疗早期EC和EH的疗效,从而为临床治疗早期子宫内膜腺癌和子宫内膜增生提供依据。

### 资料与方法

1. 一般临床资料:选取2009年10月~2013年10月期间96例因不规则阴道出血或不孕等临床症状来笔者医院就诊的早期EC和EH的患者,全部患者均经诊断组织病理学确诊。纳入标准:①无不孕不育症病史,无多囊卵巢综合征病史;②无其他肿瘤发生;③无凝血功能异常者;④无肝、肾功能损伤。患者均采用孕激素进行保守治疗,其中EC患者42例,EH患者56例。患者年龄23~46岁,平均年龄31.2±2.1岁。初潮年龄11~16岁,平均年龄12.9±2.1岁。已婚患者80例,不规则阴道出血的患者78例,有生育需求的患者51例。所有患者均无其他严重并发症,详见表1。

表1 患者临床资料

临床特点	早期EC患者	EH患者	总计
平均年龄(岁)	32.1±1.7	30.9±2.4	31.2±2.1
初潮平均年龄(岁)	13.4±2.3	12.7±1.9	12.9±2.1
已婚患者[n(%)]	33(79.4)	47(84.1)	80(81.3)
不规则阴道出血[n(%)]	36(85.7)	42(75)	78(81.3)
有生育要求患者[n(%)]	20(47.6)	31(55.4)	51(53.1)

2. 治疗方法:所有患者用药前需详细询问病史及用药史,并进行常规检查。治疗期间连续口服醋酸甲羟孕酮,每日500mg,一次性口服或分两次口服,或者连续口服醋酸甲地孕酮160mg,每日2~3次。治疗期间,每月进行1次复查,复查内容包括患者体重、血常规、肝肾功能,同时超声检查子宫内情况等,每3个月进行1次诊刮病理组织检查,以评判治疗效果。若复查期间出现肝肾功能异常、血栓栓塞性疾病等不良反应或6个月诊刮病例组织检查显示治疗无效者,应采取手术治疗。

3. 疗效评价:治疗前与停药3个月后,对患者的月经周期、经期持续时间和子宫内膜厚度做统计学分析,以评价孕激素保守治疗早期EC和EH的疗效。

4. 缓解后的后续治疗:对于暂无生育需求的患者在口服孕激素缓解之后,应进行周期性孕激素停用。而对于有急于生育需求的患者,有不孕症史的患者转入不孕症治疗,如无不孕症史的患者孕激素治疗缓解后,观察月经周期恢复及排卵情况,待自然妊娠。

5. 统计学方法:采用SPSS 16.0软件进行统计学分析,计量资料表示为均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ ),组间数据比较采用t检验,计数资料组间比较应用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 早期EC和EH患者应用孕激素保守治疗后的疗效:口服孕激素保守治疗过程中,有4例患者(其中2例为早期EC患者,2例为EH患者)因复诊时出现肝肾功能异常,3例患者(其中2例为早期EC患者,1例为EH患者)因6个月诊刮病例组织检查显示治疗无效而采取手术治疗。剩余的89例口服孕激素保守治疗的患者,治疗后与治疗前相比月经周期明显延长,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );经期持续时间和子宫内膜厚度显著降低,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

**表 2 孕激素治疗前后患者月经周期、经期持续时间和子宫内膜厚度变化**

	月经周期(天)	经期持续时间(天)	子宫内膜厚度(mm)
治疗前	23.4 ± 4.9	15.7 ± 4.1	23.7 ± 3.2
治疗后	29.1 ± 2.1	7.2 ± 2.3	17.2 ± 1.9
<i>t</i>	2.735	4.126	3.215
<i>P</i>	0.032	0.014	0.021

2. 口服孕激素保守治疗前后对早期 EC 和 EH 患者血浆血红蛋白含量的影响: 早期 EC 和 EH 患者不规则阴道出血会引起贫血, 在治疗前、口服孕激素保守治疗后 1、2 和 3 个月时间点分别测患者血浆血红蛋白(Hb)含量, 评价患者治疗前后的贫血状态。研究结果显示与治疗前相比, 口服孕激素保守治疗 1、2、3 个月后均可明显提高血红蛋白含量, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 详见表 3。

**表 3 口服孕激素保守治疗对患者血浆血红蛋白含量的影响**

血含量	治疗前	治疗后			治疗后
		1 个月	2 个月	3 个月	
Hb(g/L)	83.2 ± 14.9	100.4 ± 16.1	115.8 ± 18.4	129.3 ± 21.2	
<i>t</i>	-	3.476	4.145	6.113	
<i>P</i>	-	0.044	0.031	0.018	

3. 有迫切生育需求的患者应用孕激素保守治疗后的生育情况: 本研究纳入患者中, 共计 51 例患者有生育要求(其中 EC 患者 20 例, EH 患者 31 例), 成功妊娠的患者有 28 例, 活产儿例数为 20 例, 妊娠率和生育率分别为 54.90% 和 39.22%, 详见表 4。

**表 4 有生育要求的患者妊娠和生育情况**

类别	要求生育	成功妊娠	妊娠率	妊娠	活产儿	生育率
	患者例数	患者例数	(%)	次数	例数	(%)
EC	20	10	50.00	12	8	40.00
EH	31	18	58.06	17	12	38.71
总计	51	28	54.90	29	20	39.22

4. 口服孕激素保守治疗后的毒性不良反应及复发情况: 口服孕激素保守治疗的患者治疗后发生血栓栓塞性疾病的患者由治疗前的 0 例上升为 5 例, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后复诊中肝肾功能异常患者数目由治疗前的 0 例上升为 3 例, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 口服孕激素后, 患者体重会有不同程度增加, 与治疗前相比体重增加  $> 5\text{kg}$  的患者有 11 例(14.1%)。停药后随访 12 个月发现 EC 和 EH 复发患者的例数为 9 例(11.5%), 详见表 5。

**表 5 口服孕激素保守治疗后的毒性不良反应及复发情况 [n(%)]**

时间点	血栓栓塞性	肝肾功能	体重增加	复发
	疾病患者	异常患者	≥ 5 kg 患者	患者
治疗前	0	0	-	-
治疗后	5(6.41)	3(3.85)	11(14.1)	9(11.5)
<i>t/χ<sup>2</sup></i>	6.194	3.048	-	-
<i>P</i>	0.013	0.081	-	-

## 讨 论

近年来 EC 和 EH 在我国发生率逐年上升趋势, 截止目前 EC 已经成为除乳腺癌和宫颈癌以外国内女性最常见的生殖系统恶性肿瘤, 占全部生殖系统恶性肿瘤的 20% ~ 30%<sup>[10]</sup>。因此寻找 EC 及 EH 的有效治疗方法迫在眉睫。传统的 EC 和 EH 治疗方法为手术切除子宫及其附件, 但这些方法会使患者丧失生育能力, 严重影响患者的生活质量。近年来, 有研究者提出孕激素可以用于早期 EC 和 EH 的治疗<sup>[10]</sup>。目前该治疗方法已经应用于临床, 但其疗效、治疗后对妊娠及生育率的影响、不良反应及复发率仍有待于进一步研究。

本研究所有入选者排除了不孕症患者及多囊卵巢综合征患者(不孕症发生的重要原因), 防止其对孕激素治疗 EC 和 EH 引起的不孕症的疗效的干扰, 凝血功能异常、肝肾功能损伤是孕激素口服的不良反应, 因此入选者要排除有凝血功能异常及肝肾功能损伤的患者, 防止口服孕激素之后加重患者凝血功能异常及肝肾功能损伤。在此基础之上, 本研究对口服孕激素保守治疗前后的月经周期、经期持续时间、子宫内膜厚度进行了观察和对比分析, 结果发现, 与治疗前相比, 口服孕激素治疗后患者月经周期明显增加( $P < 0.05$ )、经期持续时间和子宫内膜厚度显著降低( $P < 0.05$ ), 考虑由以下原因引起: ①孕激素能够抑制垂体促性腺激素的分泌和卵巢内性激素的形成, 从而抑制这些激素介导的子宫内膜生长<sup>[11,12]</sup>; ②孕激素还能通过抑制雌激素受体基因的表达使雌激素受体蛋白的表达下调, 从而拮抗了雌激素介导的细胞增殖和分化<sup>[13]</sup>; ③孕激素具有一定的抑制癌细胞增殖和侵袭的功能。由于早期 EC 和 EH 的不规则出血, 会引起相应的贫血症状, 而口服孕激素保守治疗后 1、2 和 3 个月均能明显提高患者血浆血红蛋白含量( $P < 0.05$ ), 说明孕激素能纠正患者不规则出血引起的贫血。本研究还发现, 在口服孕激素保守治疗后, 患者的妊娠率为 54.9%, 生育率为 39.22%。这一结

果表明,口服孕激素保守治疗能够在一定程度上满足早期EC和EH患者的生育需求,考虑为口服孕激素能改善患者月经紊乱的症状,使患者排卵趋于正常,且子宫内膜厚度的显著减少改善了子宫的功能状态,为受精卵的发育提供了条件。此外,本研究还发现口服孕激素会出现血栓栓塞性疾病、肝肾功能异常、体重增加等不良反应,同时11.5%的患者治疗后会复发。可见,孕激素口服治疗早期EC和EH存在一定的安全隐患。

综上所述,口服孕激素保守治疗能够有效改善早期EC和EH患者的月经情况,明显对抗子宫内膜增生,临床疗效显著,同时该疗法能够给有生育需求的患者保留生育的希望。但与此同时,尽管孕激素治疗早期EC和EH具有诸多优势,但是其能引起肝肾功能异常、血栓栓塞性疾病和体重增加等不良反应,并且孕激素的治疗也有一定的适用范围,对于非早期EC和EH转移的患者,手术子宫切除仍是必要的选择。因此,临幊上需综合考虑患者的身体情况及是否有生育需求,对于不同患者进行个体化治疗。

#### 参考文献

- Gunderson CC, Dutta S, Fader AN, et al. Pathologic features associated with resolution of complex atypical hyperplasia and grade 1 endometrial adenocarcinoma after progestin therapy [J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(1): 33–37
- Kim MK, Seong SJ, Song T, et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(3): 470–473
- Penner KR, Dorigo O, Aoyama C, et al. Predictors of resolution of complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial adenocarcinoma in

premenopausal women treated with progestin therapy [J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(3): 542–548

- Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review [J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(2): 477–482
- 王永学. 年轻子宫内膜癌患者孕激素保守治疗临床分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(7): 541–544
- Park JY, Lee SH, Seong SJ, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin [J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(1): 7–11
- Baker J, Obermair A, Gebski V, et al. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature [J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(1): 263–270
- 聂莉. 孕激素及左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜增生症疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(10): 1007–1008
- 曹冬炎. 大剂量孕激素治疗早期子宫内膜癌及子宫内膜重度不典型增生患者的妊娠结局及相关因素分析 [J]. 中国妇产科杂志, 2013, 48(7): 519–522
- Mentrikoski MJ, Shah AA, Hanley KZ, et al. Assessing endometrial hyperplasia and carcinoma treated with progestin therapy [J]. Am J Clin Pathol, 2012, 138(4): 524–534
- Umeno K, Banno K, Kisu I, et al. New candidate therapeutic agents for endometrial cancer: potential for clinical practice (review) [J]. Oncol Rep, 2013, 29(3): 855–860
- Banno K, Kisu I, Yanokura M, et al. Progestin therapy for endometrial cancer: the potential of fourth-generation progestin (review) [J]. Int J Oncol, 2012, 40(6): 1755–1762
- Wikiewicz AK, McConnell T, Potoczek M, Emmons RV, Kurman RJ. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins [J]. Hum Pathol, 2010, 41(1): 26–32

(收稿日期:2014-09-29)

(修回日期:2014-11-24)

(上接第34页)

#### 参考文献

- 曹前来说,王良意,杨海涛,等.闭合复位微创内固定治疗青壮年股骨颈骨折[J].中华创伤杂志,2011,27(10):929–932
- 李志刚,赵德伟,郭林,等.骨水泥型半髋置换治疗老年股骨颈骨折[J].中国组织工程研究,2012,16(26):4796–4800
- Jensen JS, Michaelsen M. Trochanteric femoral fractures treated with McLaughlin osteosynthesis[J]. Acta Orthop Scand, 1975, 46(5): 795–803
- 兰天露,董桂甫.全髋关节置换治疗股骨颈骨折35例临床分析[J].中国老年学杂志,2011,31(19):3804–3805
- 刘振逾,钱锐,肖诗梁,等.骨水泥型人工双极股骨头置换治疗骨质疏松性股骨颈骨折[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(26):4788–4790
- Simle W, Ebeling PR. Treatment of osteoporosis in men with bisphosphonates: rationale and latest evidence[J]. Ther Adv Musculoskeletal Dis, 2013, 5(5): 259–267
- 刘程俊,谢直跃,顾祖超,等.经后外侧入路小切口全髋关节置换治疗股骨颈骨折[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15

(52): 9767–9769

- 张建军.全髋置换术和空心钉内固定术治疗老年股骨颈骨折65例[J].河南职工医学院学报,2010,22(1):43–45
- 车彪,邵增务,杨述华,等.老年股骨颈骨折患者选择髋关节置换的若干认识[J].中国骨与关节损伤杂志,2008,23(7):567–568
- 龚宗明.人工全髋关节置换治疗老年移位股骨颈骨折[J].中国老年学杂志,2011,31(20):4050–4051
- 刘海,黄良勇,刘鸿飞.基层医院开展全髋置换术治疗老年股骨颈骨折的疗效[J].中国医学创新,2009,6(35):67–68
- 庄泽,曾春,曾花等.双极人工股骨头治疗老年帕金森患者股骨颈骨折[J].中国组织工程研究,2012,16(30):5534–5539
- Chesnut CH 3rd, Azria M, Silverman S, et al. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 479–491
- Bulbul M, Esenel CZ, Esenel M, et al. Effects of calcitonin on the biomechanics, histopathology, and radiography of callus formation in rats[J]. J Orthop Sci, 2008, 13(2): 136–144

(收稿日期:2014-11-09)

(修回日期:2015-01-07)